FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 24

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Madame WEBER née Touret Françoise Suzanne

née le 14 septembre 1939 à Louviers (Eure)

Recherche systématique d'une étiologie toxoplasmique dans les syndromes d'interruption de grossesse.

Président: Mr J. CALLOT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 24

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Madame WEBER née Touret Françoise Suzanne

née le 14 septembre 1939 à Louviers (Eure)

Recherche systématique d'une étiologie toxoplasmique dans les syndromes d'interruption de grossesse.

Président: Mr J. CALLOT, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552706_0026

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON Claude	Histologie
	BASSET André	Clinique Dermatologique
	CALLOT Jacques	Parasitologie
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-Radiologie
	JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique chirurgicales
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Bactériologie
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
	THIEBAUT François	Clinique Neurologique
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N...	Hydrologie
	N...	Hygiène
	N...	Pharmacologie et Médecine expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	SEROR Joseph	Pathologie chirurgicale
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. APROSIO Norbert
Anatomie Pathologique	PHILIPPE Emile
Chimie Biologie	VINCENDON Guy
	CHAMBON Pierre
Hématologie	Mme MAYER Simone
Hygiène	MM. KIRN André
	LAVILLAUREIX Jean
Parasitologie	KREMER Michel
Pharmacologie	BLOCH Roger
	SCHWARTZ Jean
Physiologie	SCHAFF Georges
Physique Biologique	VERGNES René
Clinique Chirurgicale A	BOLLACK Claude
	KIENY René
	LANG Gabriel
	SIBILLY Abel
	WARTER Pierre (Electro-radiologie)
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre (Anesthésiol.)
Clinique Chirurgicale B	ADLOFF Michel
	GRENIER Jacques
	SCHVINGT Eugène
Clinique Médicale A	ASCH Léopold
	SACREZ André
	WEILL Jean-Pierre
	KEMPF François (Electro-radiologie)
Clinique Médicale B	BOCKEL René
	FINCKER Louis
	JAHN Henri
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean
Pédiatrie et Puériculture	JUIF Jean
	LEVY Jean-Marc
	WILLARD Daniel
	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Neurologique	ISCH François
Gynécologie et Obstétrique	KELLER Bernard (Maternité)
Clinique Ophtalmologique	BRINI Alfred
Pneumo-Phtisiologie	ROEGEL Emile
Clinique Psychiatrique	EBTINGER René
	ISRAEL Lucien
Electro-Radiologie	KEILING Roger
	WACKENHEIM Auguste
	WALTER Jean-Pierre
Pathologie expérimentale	HERAN Jacques
Pathologie chirurgicale	KEMPF Yvan (Hôpital Stéphanie).

A G R E G E S

MM.	CHAMPY	Stomatologie
	FRANK	Stomatologie
	KLOTZ	O.R.L.
	MARCOUX	Médecine Légale
	MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER	MM.	KUHLMANN
	BUCK		KUNTZMANN
	FORSTER		MULLER J.N.
	HOLLENDER		VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M.le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM.	MATHIS	MM.	SINGER
	MOISE		TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	ARON M.	MM.	ROHMER
	BARRE		SCHMID
	BURGER P.		THIODET J.
	BENOIT		VINTEMBERGER
	ROEDERER		

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-==-

A MA MERE

A MON PERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MON MARI

A MON FILS

A MA FILLE

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOYEN J.CALLOT

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE PARASITOLOGIE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

En témoignage de respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous accueillir dans son laboratoire et en nous permettant d'y travailler.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M.LEVY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE B.KELLER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E.PHILIPPE

C'est un grand honneur qu'il nous font en acceptant de siéger dans notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE P.BURGER

Qui nous a accueilli avec bienveillance dans la Clinique qu'il dirigeait alors.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P.MULLER

Nous le remercions de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR Y.DEDUIT

qui fut chargée par Monsieur le Doyen J.CALLOT d'orienter et de diriger la partie technique de ce travail.

A MESSIEURS LES INTERNES
DES CLINIQUES DE GYNECOLOGIE ET DE MATERNITE

dont la précieuse collaboration nous a permis de collecter un matériel considérable dans de bonnes conditions.

A MESDAMES LES SAGES-FEMMES

pour l'aide qu'elles nous ont apportée.

A MADAME J.GUTHMANN-SOUTIF

ET AU PERSONNEL TECHNIQUE DU
SERVICE DE LA TOXOPLASMOSE
DE L'INSTITUT DE PARASITOLOGIE

Pour la gentillesse avec laquelle ils ont contribué à la réussite de ce travail.

Le toxoplasme, Toxoplasma gondii, découvert par Nicolle et Manceaux à l'Institut Pasteur de Tunis en 1908 chez un rongeur sauvage, Ctenodactylus gondi, est un Protozoaire intracellulaire obligatoire.

Des parasites, présentant des caractères morphologiques identiques ont été décrits dans les années qui ont suivi, chez de nombreuses espèces animales, sauvages et domestiques. La question de l'unicité ou de la pluralité des espèces de toxoplasme a été longtemps débattue. Actuellement, on pense qu'il s'agit d'une espèce unique avec des souches de virulence variable.

Pendant longtemps, ses affinités systématiques sont restées obscures. L'étude au microscope électronique a permis de mettre en évidence des structures qui le rapprochent de la classe des Sporozoaires.
Chez l'homme, on a découvert ce parasite tardivement. Un cas de toxoplasmose oculaire avec microphtalmie, publié par un Tchèque, Janku J., en 1923 et une identification de Levaditi, en 1928, sur un cas personnel qu'il avait pu comparer aux coupes histologiques tchèques, ont montré qu'il s'agissait d'un parasite identique à celui découvert par Nicolle en Tunisie.
Cependant, ces observations sont passées inaperçues. Ce n'est que dans les années qui ont précédé la deuxième guerre mondiale que l'attention fut attirée par la publication de Wolf, Cowen et Paige, en 1938, aux Etats-Unis, relatant un cas d'enfant mort d'encéphalopathie. D'autres cas d'encéphalopathie foetale, avec mort à la naissance, ou peu de temps après, permirent par la suite des études anatomopathologiques et parasitaires précises.

Après l'étude de la toxoplasmose congénitale avec la triade symptomatologique classique : choriorétinite, encéphalite, hydrocéphalie avec calcifications intracérébrales, on en vint à préciser les autres formes symptomatiques ou asymptomatiques de la toxoplasmose congénitale. Par la suite, la toxoplasmose acquise fut l'objet d'études systématiques.

Les premières observations nous viennent encore des Etats-Unis, où en 1941, Sabin décrit chez deux enfants des cas d'encéphalomyélite aiguë, retrouvant donc chez l'enfant cette prédilection du toxoplasme pour le système nerveux central.

Différentes localisations sont ensuite décrites chez l'adulte où la toxoplasmose se manifeste sous des formes diverses, grippales, ganglionnaires, oculaires, plus ou moins graves.

Ce polymorphisme clinique fait souvent de la toxoplasmose, un diagnostic de suspicion lorsqu'aucune autre étiologie n'a pu être retenue. L'isolement du parasite est rare ; il est fait parfois à partir de ganglions, dans la "fièvre ganglionnaire" de l'adulte jeune. Le plus souvent, le diagnostic est posé sur les résultats d'examens sérologiques, détectant les réactions de l'organisme humain à la présence du parasite.

La toxoplasmose acquise de l'adulte, souvent bénigne, ne présenterait qu'un intérêt limité, si la maladie transmise par la femme enceinte au foetus n'était souvent très grave. La gravité de certaines toxoplasmoses congénitales en fait donc un problème gynécologique.

La question qui se pose est évidemment celle de savoir si une mère atteinte de toxoplasmose peut contaminer un foetus au cours d'une seule grossesse ou si elle est susceptible de contaminer les produits de gestations successives.

La première interprétation suppose le passage transplacentaire du toxoplasme lors de la phase aiguë de la toxoplasmose. La gravité de

l'atteinte du foetus dépend de la virulence de la souche et de la date du passage transplacentaire.

La seconde interprétation supposerait le passage transplacentaire au cours de grossesses successives, donc d'une maladie longue, chronique, au cours de laquelle il subisterait, dans la paroi utérine, soit des formes végétatives, soit des kystes susceptibles de se réactiver et de traverser le placenta.

Le problème est d'importance puisque dans un des cas, on peut rassurer la mère après un accident de grossesse en lui affirmant qu'un deuxième cas de toxoplasmose congénitale est certainement exclu, tandis que dans l'autre cas, le risque d'infestation subsisterait au cours d'éventuelles grossesses à venir.

Un problème thérapeutique se pose dans chacun des cas ; dans certains pays on avait même envisagé l'avortement thérapeutique en cas de toxoplasmose maternelle.

Notre travail se propose d'étudier l'incidence de la toxoplasmose dans certaines manifestations pathologiques de la grossesse.

Pendant deux ans, grâce au concours de la Clinique Gynécologique, de la Maternité et de l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg, nous avons pu mener une enquête systématique.

Aux résultats de cette enquête, nous avons joint les résultats des examens pratiqués antérieurement dans les mêmes conditions en utilisant les archives du Service de la Toxoplasmose de l'Institut de Parasitologie.

Nous allons présenter dans une première partie de notre travail l'enquête ainsi menée en indiquant successivement la nature du matériel utilisé, les techniques employées, les résultats obtenus et leur discussion.

Dans une seconde partie du travail, nous ferons une revue bibliographique et critique des travaux comparables, réalisés par d'autres.

oOo

I - ENQUETE REALISEE A STRASBOURG

A) Le matériel utilisé

Notre enquête a porté sur la recherche systématique de l'étiologie toxoplasmique dans les syndromes d'interruption spontanée de grossesse.

Lors d'incidents au cours de la grossesse qu'il s'agisse d'avortement, d'accouchement prématuré, de mort foetale, de malformation, que cet accident soit isolé ou apparaisse à la suite d'une série, des examens systématiques ont été faits : examen sérologique et éventuellement inoculation à l'animal. Ces examens ont été systématiques, c'est-à-dire qu'on n'a fait aucun choix, en particulier, on n'a pas exclu des cas à étudier, ceux qui auraient pu relever d'une cause hormonale ou mécanique.

Le matériel collecté comprend : des sérums et des produits pathologiques. Du sang a été prélevé chez les femmes au moment de l'accident de grossesse ou dans les jours qui ont suivi. Après coagulation, le sérum a été recueilli et stocké.
Le matériel pathologique comprend des fragments de placenta et de foetus recueillis dans les mêmes cas. Pour des raisons techniques, nous avons reçu beaucoup moins de prélèvements pathologiques que de sérums. Ce matériel a été inoculé à la souris aussitôt réception.

- Comme à l'étude des sérums prélevés lors de l'enquête systématique, nous avons ajouté les résultats obtenus dans les mêmes cas cliniques lors d'investigations antérieures, classés dans les archives de l'Institut de Parasitologie, nous avons de même tenu compte du matériel

d'autopsie de foetus et d'enfants morts quelques semaines après la naissance qui avait été envoyé antérieurement à l'enquête par l'Institut d'Anatomie Pathologique.

B) Technique

a) Examen sérologique

Des différentes méthodes utilisables pour faire le diagnostic sérologique de la toxoplasmose, réaction de fixation du complément, hémagglutination, test de Lyse, immunofluorescence, nous avons retenu la méthode utilisée en technique courante au Service de la Toxoplasmose, c'est-à-dire le test de Lyse des toxoplasmose selon Desmonts. Les autres techniques, soit plus onéreuses, soit moins sensibles ou moins fidèles, ont été écartées.

Principe du test de Lyse

Le sérum d'un sujet ayant hébergé des toxoplasmes contient des anticorps spécifiques. Le test de Lyse permet de mettre en évidence les anticorps toxoplasmolytiques.

Pour ce, les sérums sont décomplémentés avant la réaction par chauffage à 56° pendant 30 minutes. Puis on met en présence du sérum inconnu décomplémenté et dilué à diverses dilutions en eau physiologique, une suspension de toxoplasmes et un facteur activateur. En effet, il est nécessaire d'introduire un facteur activateur quelquefois nommé facteur accessoire qui joue à peu près le rôle d'un complément pour que les anticorps lytiques éventuellement présents puissent être actifs. Ce facteur activateur thermolabile est extrêmement fragile ; il est contenu dans certains sérums humains, surtout chez les enfants et les jeunes. On doit le conserver à basse température (-70 à -80°) sous peine de disparition très rapide du pouvoir activateur. Il est évident que ce sérum ne doit pas contenir d'anticorps lytiques ce qui rend sa recherche plus difficile,

étant donnée la fréquence de l'infection toxoplasmique dans la population normale.
La suspension de toxoplasmes est obtenuepar ponction de l'ascite d'une souris inoculée par voie intrapéritonéale environ 40 heures plus tôt. Les toxoplasmes doivent être encore intracellulaires au moment de la ponction de l'ascite. Si l'inoculation a été faite plus tôt, les toxoplasmes sont en partie extracellulaires et l'ascite peut contenir des anticorps de la souris qui viendraient perturber la réaction sérologique.

On met au contact le sérum dilué à diverses dilutions 1/10, 1/250, 1/1000 ... et les toxoplasmes de l'ascite en suspension dans le facteur activateur dans des tubes à sérologie. Ceux-ci sont placés au bain-marie à 37° pendant une demi-heure. A côté des sérums à expertiser, on introduit dans la réaction des témoins, témoins négatifs, eau physiologique ou sérum négatif connu, et les témoins positifs, sérum positif connu à diverses dilutions encadrant sa limite de positivité.

La lecture de la réaction se fait par l'appréciation de l'état lysé ou non lysé des toxoplasmes.

La réaction est considérée comme positive quand les témoins étant de bonne qualité, on observe une lyse supérieure à 50 %. Le témoin négatif est considéré comme satisfaisant quand la lyse spontanée ne dépasse pas 4 à 5 %, le maximum tolérable étant 10 % ; le témoin positif doit lyser à plus de 50 % pour son taux positif limite, la lyse doit être pratiquement totale aux taux inférieurs et diminuer rapidement pour être nulle aux dilutions supérieures.

Deux méthodes peuvent être utilisées pour la lecture de la réaction : ou bien une coloration des parasites au bleu de méthylène ou une lecture au microscope à contraste de phase.
La coloration par le bleu de méthylène - colorant vital - fait apparaître une teinte bleue chez les toxoplasmes intacts alors que les toxoplasmes

lysés ne sont pas colorés. La lecture se fait au microscope ordinaire. C'est le Dye-test tel qu'il a été décrit par Sabin et Feldman.

On évite ce temps de coloration en examinant directement entre lame et lamelle, la suspension de toxoplasme au microscope à contraste de phase. Dans ce cas, les toxoplasmes intacts apparaissent brillants avec un contour net. Les toxoplasmes lysés apparaissent en sombre et leur contenu semble plus ou moins granuleux ou vacuolisé. La distinction est franche. On peut observer dans certaines réactions, avec un facteur insuffisamment activateur, un stade précédant la lyse franche qui est un stade de gonflement du toxoplasme : ceux-ci sont plus ou moins brillants, n'ont plus leur forme en croissant caractéristique, mais une forme globuleuse.

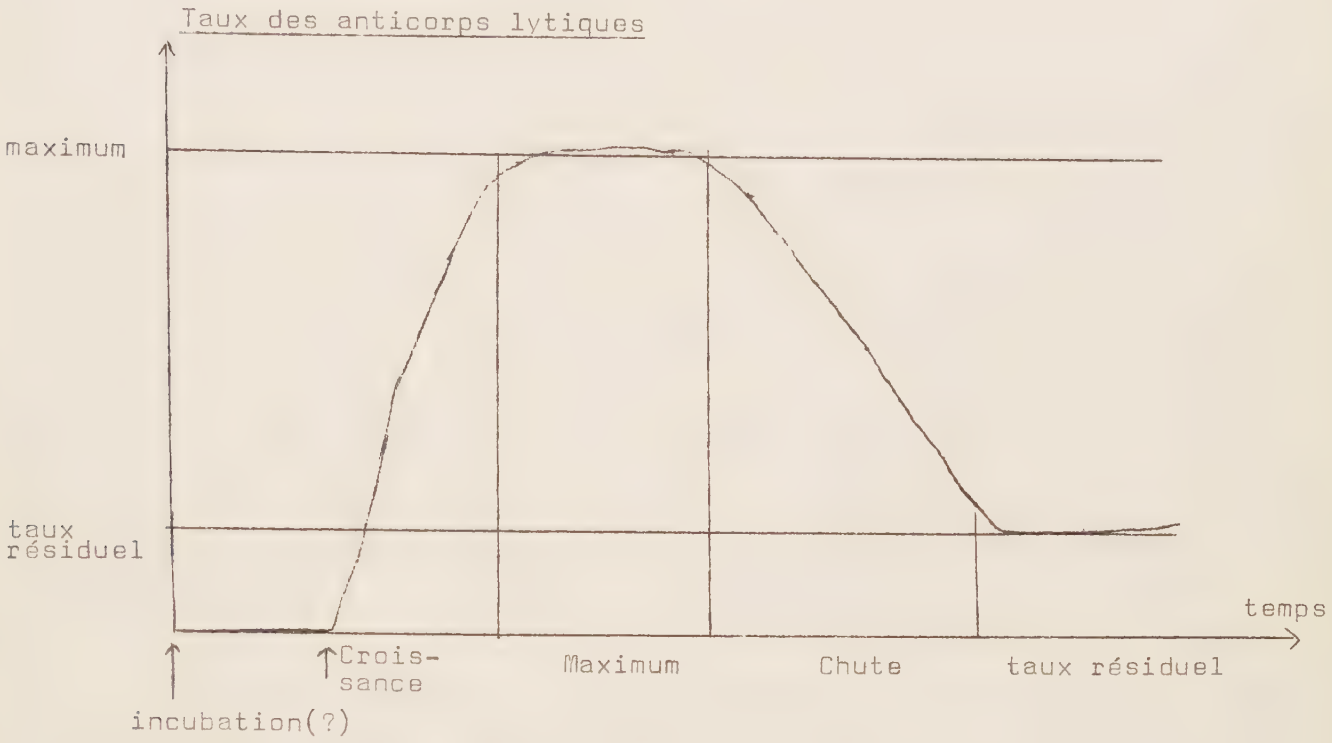
Cette technique simplifiée, puisqu'elle demande une opération de moins est la modification du test de Sabin-Feldman par Desmonts. Cette technique est utilisée à Strasbourg.

Interprétation du test de Lyse

Les sérums de sujets n'ayant pas été en contact avec le toxoplasme n'hébergent pas d'anticorps lytiques. La seule restriction à cette loi générale est le cas du nourrisson indemne qui, à la naissance, présente un taux d'anticorps égal ou sensiblement égal à celui de sa mère, anticorps maternels transmis, qui disparaissent dans les quelques semaines ou mois suivant la naissance. Les sérums des sujets ayant été en contact avec le toxoplasme contiennent des anticorps lytiques. La prise en considération des taux observés est importante pour l'interprétation.

Chez un sujet faisant une infection toxoplasmique on assiste après un temps d'incubation en général mal connu puisqu'on ignore le mode et la date du contage, 6 à 30 jours dans les cas expérimentaux et les infections accidentelles de laboratoire, à l'apparition d'anticorps dont le taux croît pendant 6 semaines à 2 mois, jusqu'à un maximum ; la courbe montre un plateau du troisième au sixième mois. Par la suite, on assiste à

une chute des anticorps du cinquième au douzième mois et on atteint, à ce moment, un taux résiduel qui persistera pendant toute la vie.



Courbe schématique montrant l'évolution des anticorps sériques au cours de la toxoplasmose acquise.

Quelle est la signification des taux observés ?

Selon Desmonts, on considère qu'un taux positif atteignant ou dépassant le 1/1000 correspond au maximum des anticorps sériques ce qui situe le prélèvement aux semaines qui suivent l'infection toxoplasmique. Les taux bas, 1/10 positif, correspondent soit au taux résiduel, un an ou plus après l'infection toxoplasmique - c'est le cas le plus fréquent -, soit à la phase du tout début de l'infection pendant la croissance du taux des anticorps.

On peut conclure de façon certaine à la phase en cours qu'en répétant les examens. Si au deuxième examen, le taux sérologique a augmenté

sensiblement, on est en phase active ; s'il est resté au même niveau, c'est un taux résiduel, donc témoin d'une infection ancienne.

b) Inoculation à l'animal

Les produits pathologiques que nous avons utilisés sont : placenta, oeuf clair, foetus chez lesquels on a prélevé des fragments du cerveau, du foie et de la rate, ces organes étant le plus fréquemment touchés par l'infection. En règle, on fait un broyat avec chacun des organes pris isolément. Ce broyat est réalisé dans des tubes de verre à parois épaisses, écrasé entre le fond et un pilon en verre dont les surfaces respectives ont été rendues rugueuses par un traitement abrasif. Le cerveau et la rate sont rapidement broyés, le foie et le placenta plus difficilement. Au broyat fait dans de la verrerie stérile, on ajoute quelques millilitres d'eau physiologique stérile de façon à pouvoir faire passer ce liquide dans l'aiguille fixés sur une seringue qui servira à l'injection à l'animal.

L'animal inoculé est la souris blanche. On prend pour chaque organe broyé trois souris de 18 à 20 grammes, qu'on inocule par voie intrapéritonéale à raison de 0,5 à 0,7 millilitres. Les souris sont surveillées dans les jours qui suivent, en particulier on recherche une ascite éventuelle ou des signes d'atteinte nerveuse. En cas d'ascite, on prélève et on observe l'ascite pour rechercher les toxoplasmes extra- ou intracellulaires. Même en cas d'examen négatif, on fait à l'aveugle, une inoculation intrapéritonéale de cette ascite à une souris neuve. Au bout de 6 à 7 semaines, on sacrifie les souris inoculées. On fait dans les mêmes conditions, que celles décrites précédemment, un broyat cerveau rate de ces organes prélevés stérilement et on inocule le broyat à trois souris neuves qu'on surveille de la même façon. On répète ces passages trois à quatre fois et on sacrifie les dernières souris inoculées au bout de 5 à 6 mois d'observation totale. Si la moindre suspicion d'atteinte était notée, on ferait un nouveau passage cerveau rate. On a fait assez régulièrement des frottis par apposition de foie, de rate et de cerveau des souris sacrifiées 6 semaines après l'inoculation. Ces

frottis ont été colorés à la coloration panoptique de May Grünwald Giemsa. Leur observation méthodique au microscope avec objectif à immersion permet dans certains cas de déceler les toxoplasmes in situ dans les tissus des organes prélevés chez un animal malade. L'examen direct sans colorant puis avec du lugol d'un broyat de cerveau permet de rechercher les pseudokystes. Ce procédé reste d'interprétation plus délicate que le précédent et sujet à erreur d'interprétation avec des pseudoparasites (grains de pollen dans certains cas).

Pour faire une étude parfaitement rigoureuse, il aurait fallu suivre la sérologie des souris inoculées. En partant de souris à sérologie négative, l'observation, au moment où ces animaux sont sacrifiés, d'un taux positif suppose l'infection toxoplasmique, même si on n'a pas réussi à isoler la souche parasitaire elle-même. En effet, l'isolement n'est jamais réalisé dans 100 % des cas. Malheureusement, des raisons techniques nous ont empêché d'obtenir ce complément d'information souhaitable.

C) Résultats

Nous présentons successivement les résultats des examens sérologiques et des inoculations à la souris blanche.

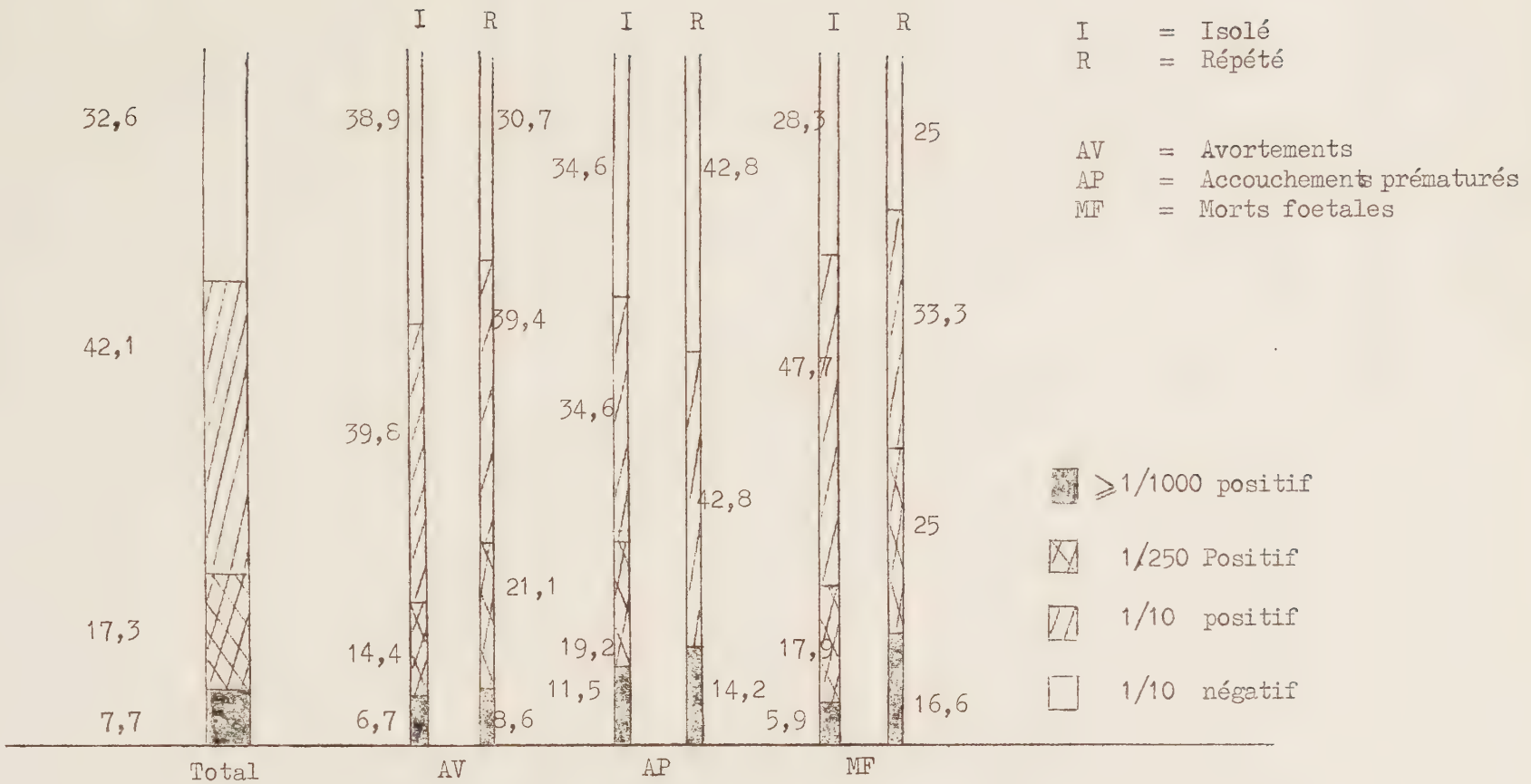
1) Examens sérologiques

Nous avons examiné 432 sérums de femmes ayant présenté des incidents au cours de leur grossesse. Nous n'avons pas noté chaque fois l'âge de la femme de 18 à 45 ans, avec une prédominance du groupe d'âge 20 à 30 ans.

Nous présentons les résultats sur le tableau 1, à double entrée, qui tient compte des taux sérologiques et des renseignements cliniques. Les taux sérologiques ont été évalués aux dilutions habituelles du test de Lyse ; ce sont : 1/10 négatif, 1/10 positif, 1/250 positif, 1/1000 positif et les

Renseignements cliniques / Sérologie	AVORTEMENT		ACCOUCHEMENT PREMATURE		MORT FOETALE		MALFORMATION		TOTAL	%
	Isolé	Répété	Isolé	Répété	Isoléee	Répétée	Isolée	Associée		
1/10 Négatif	46	32	9 (1)	3	38 (2)	6	7	(10)	141	32,6 %
1/10 Positif	47 (2)	41	9 (1)	3	64 (4)	8 (1)	10 (1)	(18)	182	42,1 %
1/250 Positif	17	22	5 (1)	0	24 (2)	6 (4)	1	(8)	75	17,3 %
1/1000 Positif	5 (1)	6	1	0	4 (2)	3	0	(3)	19	4,3 %
>1/1000 Positif	3	3	2 (1)	1	4	1	1	(2)	15	3,4 %
TOTAL	118 (3)	104	26 (3)	7	134 (10)	24 (5)	19	(41)	432	-
	222		33		158					
%	27,3 %	24,0 %	6,0 %	1,6 %	31,0 %	5,5 %	4,3 %	(9,4 %)	-	-
	51,3 %		7,6 %		36,5 %					

Tableau 1



Répartition des taux sérologiques dans les syndromes d'interruption de grossesse.

taux supérieurs à 1/1000 positif.

Pour les renseignements cliniques, nous avons tenu compte de la nature de l'accident et des circonstances de son apparition. Quant aux circonstances, il s'agit ou d'accidents répétés, ou d'un accident isolé au cours d'une première grossesse ou ultérieurement. Quant à la nature de l'accident, il peut s'agir d'avortement, d'accouchement prématuré, ou de mort foetale, associé ou non à d'autres signes : malformation du foetus, hydrocéphalie en particulier. Nous entendons par mort foetale, l'expulsion d'un enfant mort-né macéré, ou celle d'un enfant mort-né récent ou mourant peu de temps après l'accouchement.

Nous avons classé les cas observés pour les différents taux de dilution et avec les pourcentages correspondants. Sous le chiffre indiquant le nombre des cas observés, une mention entre parenthèses signale les cas dans lesquels il y a association d'une malformation.

Les taux sérologiques observés dans l'ensemble des syndromes d'interruption de grossesse se situent ainsi : 32,6 % au 1/10 négatif, 42,1 % pour les taux positifs à 1/10, 17,3 % pour les taux positifs à 1/250, 7,7 % pour les taux égaux ou supérieurs au 1/1000.

Nous n'avons observé que quatre taux hautement significatifs : deux cas positifs à 1/3000, un à 1/4000 et un à 1/5000, trois fois dans le cas d'avortements répétés, une fois dans un cas de mort postnatale avec isolement de toxoplasmes dans le matériel d'autopsie.

2) Inoculation à la souris blanche

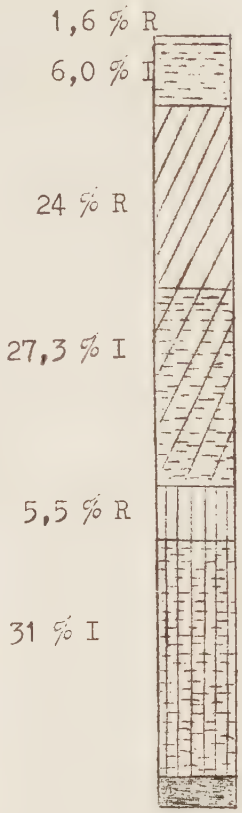
Nous avons pu réaliser 99 inoculations à la souris. Le tableau 2 précise la nature du matériel inoculé : placenta seul, foetus seul ou avec placenta, matériel d'autopsie de nourrissons, et les renseignements cliniques correspondants. De l'ensemble du matériel inoculé nous avons sorti

Renseignements cliniques / Matériel inoculé	AVORTEMENT Isolé	AVORTEMENT Répété	MORT FOETALE Isolée	MORT FOETALE Répétée	PREMATURATION Isolée	PREMATURATION Répétée	MALFORMATION	PAS DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TOTAL %
Placenta	20	7	13	0	2	5	1	7	55 55,5 %
Foetus	10	1	8	1	0	0	0	6	26 26,2 %
Placenta & foetus	4	0	3	0	0	0	0	0	7 7,0 %
Curetage	3	3	1	0	0	0	0	0	7 7,0 %
Matériel d'autopsie de nourrissons	0	0	4	0	0	0	0	0	4 4,0 %
TOTAL ET %	37 37,3 %	11 11,1 %	29 29,2 %	1 1,0 %	2 2,0 %	5 5,0 %	1 1,0 %	13 13,1 %	99
	48 48,4 %		30 30,3 %		7 7,0 %		1 1,0 %	13 13,1 %	-

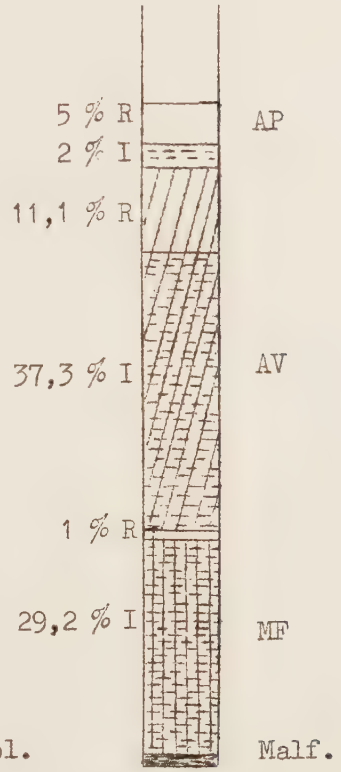
Tableau 2

Répartition en fonction des différents syndromes :

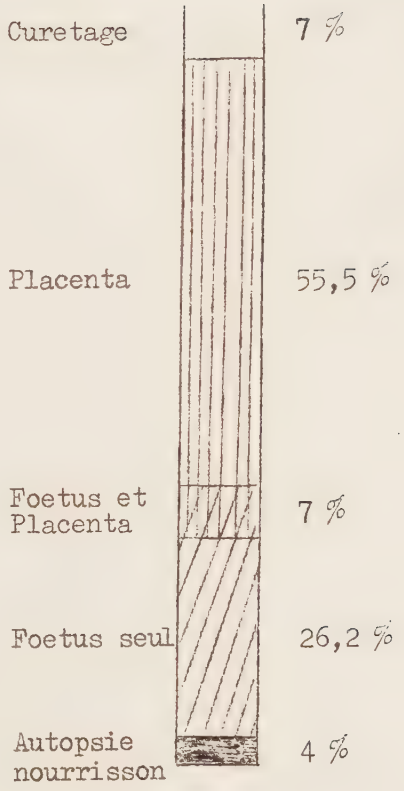
des sérums expertisés



du matériel inoculé



Nature du matériel



trois souches de toxoplasme provenant d'un foetus hydrocéphale mort pendant l'accouchement (une souche) et du matériel d'autopsie de nourrissons morts respectivement à deux et trois mois (deux souches).

D) Discussion des résultats

Nous avons soumis à une critique statistique nos résultats en examinant d'une part les sous-groupes des syndromes d'interruption de grossesse et d'autre part des groupes d'une population normale de femmes enceintes et d'étudiants. Nous avons utilisé pour mener nos comparaisons le test de chi^2.

1) Examen statistique des syndromes d'interruption de grossesse

Nous avons comparé à l'intérieur de chacun des groupes avortement, mort foetale, accouchement prématuré, le sous-groupe des cas isolés et celui des cas répétés aux différents taux sérologiques envisagés.

Nous n'avons décelé aucune différence significative entre les accidents isolés et les accidents répétés pour le nombre des cas observés. Par ailleurs, nous avons comparé groupe à groupe l'ensemble des avortements, des morts foetales, des accouchements prématurés (isolés ou répétés). Là encore, nous n'avons pas noté de différence significative. Il n'apparaît donc pas dans le groupe étudié que la toxoplasmose intervienne plus spécialement dans l'un des syndromes d'interruption de grossesse au moins dans nos conditions de travail et pour le groupe limité que nous avons observé. Cela n'exclut d'ailleurs pas une étiologie toxoplasmique dans un certain nombre de cas. Mais l'incidence de l'infection toxoplasmique reste relativement faible dans notre région comme d'autres enquêtes nous l'ont révélé. Nous allons poursuivre nos comparaisons avec des sujets représentatifs d'une population normale de femmes enceintes et d'étudiants.

2) Comparaison du groupe syndrome d'interruption de grossesse avec un groupe de femmes enceintes

Les femmes enceintes appartiennent au même groupe d'âge que le groupe pathologique, à la même région, au même milieu social puisque les femmes suivies au cours de leur grossesse et examinées au point de vue sérologique à l'examen prénatal du troisième mois ont accouché pour la plupart d'entre elles dans un des services de l'Hôpital Civil de Strasbourg. Le groupe témoin femmes enceintes a été sélectionné au début de notre travail alors que nous commencions notre étude sérologique systématique des syndromes d'interruption de grossesse. A ce moment, nous n'avons étudié les femmes enceintes qu'au taux : 1/10 négatif, 1/10 positif et 1/500 positif.

Nous avons examiné 252 femmes ; leurs taux sérologiques se répartissent ainsi :

1/10 négatif	106	42,0 %
1/10 positif	131	51,9 %
1/500 positif	15	5,95%.

La comparaison par le test de chi^2 fait apparaître une différence significative entre le groupe femmes enceintes normales et le groupe syndromes d'interruptions de grossesse en ce qui concerne les taux négatifs, l'ensemble des taux positifs et parmi ceux-ci entre les taux faiblement positifs 1/10 positif et les taux supérieurs.

Il apparaît donc que dans le groupe femmes enceintes "normales", l'infection toxoplasmique est moins fréquente que dans le groupe pathologique. (42 % négatif chez les femmes enceintes contre 32 % dans le groupe pathologie de la grossesse). Les taux résiduels faibles sont plus élevés chez les femmes enceintes que dans le groupe pathologie de la grossesse. Ceci indique chez les femmes enceintes, et lorsque l'infection a eu lieu, une infection déjà ancienne. Une infection récente est plus fréquente dans le groupe pathologie de la grossesse.
(25 % supérieur à 1/10 positif contre 6 % dans le groupe femmes enceintes).

En conclusion, les femmes ayant présenté un syndrome d'interruption de grossesse n'ont pas toutes, et de loin, fait leur primo-infection toxoplasmique. Cependant, la primo-infection toxoplasmique est plus fréquente - de façon significative - dans le groupe pathologique ; elle est plus récente dans ce même groupe.

Il semble donc que la toxoplasmose puisse intervenir dans une faible mesure dans les syndromes d'interruption de grossesse quels qu'ils soient. Avec un groupe pathologique moins important, nous n'avions pas pu déceler ce phénomène qui était un peu en deça d'une valeur significative du test de Chi^2.

3) Comparaison avec des étudiants de 20 ans (Strasbourg 1963).

On peut critiquer la référence à ce groupe qui est un groupe d'âge plus homogène et un peu plus jeune. Cependant, la comparaison révèle quelques points intéressants.

Chez 207 étudiants, nous avons trouvé les résultats suivants :

	1/10	négatif	: 102	49,27 %
	1/10	positif	: 95	45,89 %
	1/250	positif	: 5	2,41 %
égal et supérieur à	1/1000	positif	: 5	2,41 %

Une différence significative apparaît entre les deux groupes pour les taux négatifs au 1/10 - 32,6 % en pathologie de la grossesse contre 49,2 % pour les étudiants. Cette différence significative observée pourrait être attribuée à l'âge. Cependant, pour ce même taux, il n'y a pas de différence significative entre les étudiants et les femmes enceintes alors qu'une différence apparaît entre ces dernières et le groupe pathologie de la grossesse. On peut donc en conclure que l'âge n'est probablement pas le

facteur déterminant mais que le facteur pathologie de la grossesse intervient comme le laisse supposer la comparaison avec le groupe des femmes enceintes. Ce qui est plus intéressant est la différence significative qui apparaît aux taux supérieurs, 1/250 positif et surtout 1/1000 positif et supérieur à 1/1000.
(2,4 % pour les étudiants contre 17,3 % pour la pathologie de grossesse au 1/250).
(2,4 % pour les étudiants contre 7,7 % pour la pathologie de grossesse pour un taux égal et supérieur à 1/1000).

Ceci indique une fréquence supérieure à l'infection toxoplasmique actuelle ou récente dans le groupe pathologie de la grossesse. Si le facteur âge intervenait, on devrait observer une fréquence plus faible de l'infection récente dans le groupe d'âge le plus élevé, c'est-à-dire pathologie de la grossesse. L'observation inverse ne fait que souligner la plus grande fréquence de l'infection dans le groupe pathologie de la grossesse en dépit des restrictions signalées précédemment quant à la valeur de ce groupe au point de vue comparatif. Les différences observées entre le groupe femmes enceintes et pathologie de la grossesse se retrouvent superposables, avec le groupe des étudiants.

4) Inoculations

Nous présentons les résultats sur le tableau 2.

Du matériel envoyé par les Cliniques de Maternité et de Gynécologie - placenta et foetus non sélectionnés - nous n'avons isolé aucune souche de toxoplasme.

Il aurait été souhaitable de faire un examen sérologique parallèlement à chaque inoculation. Malheureusement, cela n'a pu être réalisé, que dans 60 cas sur les 99 inoculations, qui se répartissent ainsi :

- Inoculation du placenta : 34/55
  5 taux sont significatifs à des taux égaux ou supérieurs à 1/1000
- Foetus seul : 10/26
  1 taux significatif
- Placenta et foetus : 6/7
  1 taux positif significatif
- Curetage : 6/7
  2 taux positifs
- Matériel d'autopsie : 4/4
  4 taux positifs significatifs.

Cependant, par une technique d'inoculation identique, nous avons réussi à isoler le parasite dans trois cas sélectionnés par l'Institut d'Anatomie Pathologique au début ou avant l'extension systématique de l'enquête.

1) Le premier isolement a été réalisé à partir de l'inoculation de plusieurs organes broyés ensemble : la moitié postérieure de l'oeil, un fragment de la partie diencéphalique du cerveau, un fragment de diaphragme, et un fragment de placenta d'un foetus hydrocéphale mort pendant l'accouchement (foetus L). Ce matériel a été inoculé 13 heures après l'accouchement à 5 souris par voie intrapéritonéale. Huit jours après l'inoculation, deux souris présentent une volumineuse ascite contenant de nombreux toxoplasmes extracellulaires. La souche de toxoplasmes est conservée par passages successifs à la souris de liquide d'ascite. Les premières souris inoculées meurent du 9° au 10° jour. Après 4 mois d'une série de passages d'ascite, les souris meurent régulièrement du 4° au 5° jour. L'examen sérologique fut pratiqué chez la mère tardivement après isolement des toxoplasmes chez le foetus. Le taux atteint était de 1/1000 faiblement positif. La mère, habitant Molsheim, avait présenté au 7° mois de la grossesse divers troubles : vomis-

sements, polydypsie, douleurs, alors que jusque là, la grossesse avait été parfaitement supportée, comme deux grossesses antérieures ayant abouti à la naissance de deux enfants sains.

2) Le deuxième isolement a été fait à partir du matériel d'autopsie d'un enfant mort à 2 mois - D.Monique. Le diagnostic de toxoplasmose probable avait été fait à la naissance sur les signes de convulsions, grosse rate puis cirrhose avec dénutrition. Les tests sérologiques pratiqués à ce moment chez l'enfant - 1/3000 positif - et chez la mère - 1/4000 positif - confirmaient la toxoplasmose. A l'autopsie, on notait une grosse rate, un foie silex, une hydranencéphalie, et une microphtalmie gauche, Le matériel reçu consistait en cerveau, rate, liquide céphalo-rachidien et ganglions, que nous avons broyés séparément et inoculés à plusieurs groupes de souris.

a) Les premières souris inoculées avec le cerveau n'ont pas présenté de réactions pathologiques notables. A la septième semaine, on a prélevé leurs cerveaux et leurs rates qu'on a broyés, puis inoculés par voie intrapéritonéale à un deuxième lot de souris. Celles-ci ont présenté au huitième jour une ascite riche en toxoplasmes. Cette ascite inoculée par voie intrapéritonéale à des souris neuves a permis d'entretenir la souche. Au bout d'une dizaine de passages d'ascite, les souris meurent régulièrement vers le cinquième jour.

b) Les souris inoculées avec la rate ont présenté une évolution comparable à la précédente : apparition de toxoplasmes dans l'ascite neuf jours après le passage cerveau rate des animaux primo-inoculés. On a également pu conserver la souche par passages successifs d'ascite contenant des toxoplasmes.

c) En ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, on a dû faire un passage cerveau rate des animaux primo-inoculés. De l'ascite contenant quelques toxoplasmes est apparue vers le onzième jour chez une des souris. Une autre est morte. Cependant, nous n'avons pas répété les passages cerveau

rate pour "sortir" une souche qu'on aurait pu conserver par passages d'ascite puisque nous l'avions déjà fait à partir du cerveau et de la rate.

d) On n'a rien isolé, ni observé chez les souris inoculées avec les ganglions, malgré trois passages successifs cerveau rate à la septième semaine puis à la cinquième et à la quatrième semaine.

3) Le troisième isolement a été fait à partir du matériel d'autopsie d'une enfant d'une famille habitant Forbach, morte à 3 mois. - H.Mireille - Le diagnostic de toxoplasmose avait été fait à la naissance sur les signes suivants : ictère, hépatosplénomégalie, convulsions fréquentes, tracé aplati de l'électroencéphalogramme, atteinte de toutes les lignées sanguines et des plaquettes. L'examen sérologique à la naissance donnait un taux positif au 1/3000, faiblement positif à 1/4000 ; un mois plus tard, on atteignait le 1/8000. A l'autopsie, on notait une hépatosplénomégalie et une hydranencéphalie. Le matériel reçu pour l'inoculation consistait en cerveau, foie, rate, ganglions, oeil, coeur. Les différents organes ont été broyés isolément et inoculés à la souris.

Rien n'a été observé en ce qui concerne ganglions, oeil et coeur.

Quant au cerveau, au septième jour, on a observé dans l'ascite une cellule contenant des toxoplasmes, qui venait d'éclater. Le passage d'ascite et les divers passages cerveau rate n'ont pas permis de conserver les toxoplasmes.

A partir du foie, des toxoplasmes ont été observés dans l'ascite au sixième, septième jour et sur un frottis par apposition fait avec la rate d'une des souris. Les passages d'ascite, aussi bien que les passages de cerveau rate, n'ont pas permis de conserver de souche. Pour l'inoculation à partir de la rate, on a observé au onzième jour des toxoplasmes extracellulaires en petite quantité dans une ascite sans réussir à conserver la souche. Dans ce cas, les toxoplasmes ont été observés plusieurs fois ;

cependant nous n'avons pas réussi à conserver une souche par passages successifs à la souris. Ce cas est signalé par des auteurs qui ont l'habitude de ce genre de travail - communication orale de Desmonts.

En résumé, nous avons donc isolé deux souches que nous avons pu conserver par passages successifs d'ascite chez la souris. La première a été isolée dix jours après la primo-inoculation d'un "pool" d'organes. La seconde est sortie après passage cerveau rate des souris primo-inoculées à partir du cerveau, de la rate et du liquide céphalo-rachidien de l'enfant mort. Une souche a été observée à la fois dans du liquide d'ascite de souris provenant de l'inoculation de cerveau, rate, foie et sur un frottis par apposition d'une des souris primo-inoculée à partir de la rate de l'enfant mort.

Ces trois isolements ont été obtenus dans des cas où l'examen sérologique était positif à un taux égal ou supérieur à 1/1000 chez la mère, même quand cela était pratiqué tardivement - premier et deuxième isolements. Dans le troisième cas il n'y a pas eu de réactions sérologiques chez la mère, mais le taux était hautement significatif chez l'enfant dès la naissance.

Si nous n'avons pas sorti à tout coup de souche de toxoplasmes dans les cas de matériel pathologique sélectionné chez des sujets à taux sérologiques fortement positifs, nous n'en avons jamais sorti dans les cas de taux sérologiques bas, résiduels.

Nous pouvons donc, en dernière conclusion, dire que la toxoplasmose intervient certainement dans la pathologie de la grossesse : nous l'avons démontré par l'isolement du parasite chez le foetus ou l'enfant mort jeune dans trois cas. Ces trois cas correspondaient à des taux sérologiques significatifs de la mère, de l'enfant ou des deux, selon le matériel dont nous avons disposé. L'enquête sérologique nous a montré que l'infection actuelle ou récente était plus fréquente dans les cas de grossesse pathologique que dans un groupe témoin d'une population normale et que le taux d'ensemble des primo-infections toxoplasmiques, quelle que soit leur date, était également plus

élevé. Nos conditions de travail n'ont pas permis dans le groupe des grossesses pathologiques de déceler un syndrome plus important qu'un autre en ce qui concerne son étiologie toxoplasmique.

oOo

II - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX CONCERNANT LA PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE OU LE FEMME ENCEINTE

Dans les vingt dernières années, le nombre de publications consacrées à la toxoplasmose a été énorme. L'existence de formes congénitales a orienté des investigations dans le domaine de la toxoplasmose acquise de l'adulte de façon à expliquer la contamination foetale. Par la suite, on s'est intéressé non seulement aux nouveau-nés, mais aux événements pathologiques pouvant survenir pendant la grossesse, en rapport avec une éventuelle infection toxoplasmique. En plus des difficultés liées à l'abondance du matériel bibliographique, d'autres apparaissent liées à la disparité des méthodes utilisées et du type de recherches en cours.

1) Envisageons d'abord les difficultés liées aux techniques utilisées.

a) Quant aux méthodes, nous avons décrit le test de Lyse des toxoplasmes, variante du Dye test de Sabin Feldmann.

Comme nous l'avons déjà dit, il n'y a pratiquement pas de différences dans les résultats de ces tests, quel que soit le mode de lecture - contraste de phase ou coloration au bleu de méthylène - quand on suit le même protocole de travail. Certains auteurs obtiennent des taux extrêmement élevés en utilisant une ascite de trois jours à toxoplasmes extracellulaires - Roth de Bâle.

Les divergences apparaissent quant à l'interprétation des taux positifs, spécialement des taux significatifs d'une infection en cours. Pour certains auteurs, un taux de 1/50 + ou 1/64 + suffit, pour d'autres, il faut un taux de 1/250 + ou 1/256 +. Certains auteurs ont adopté la valeur de 1/1000 + retenue par Desmonts comme significative. D'autres méthodes sérologiques ont été également utilisées, le plus fréquemment, la fixation du complément utilisée seule ou associée à d'autres méthodes. Selon la nature de l'antigène utilisé, la méthode est plus ou moins sensible et le taux significatif retenu varie avec les auteurs : 1/5, 1/8, 1/10 ... L'interprétation classique suppose que la fixation du complément détecte des anticorps différents des anticorps lytiques quant à leur activité et à leur date d'apparition : ces anticorps fixant le complément, d'apparition plus tardive, atteignent un taux moins élevé et disparaissent plus rapidement et complètement. L'utilisation conjointement des résultats du test de Lyse et de la fixation du complément pourrait dans ces conditions permettre, dans certains cas, de préciser sinon la date exacte de l'infection, au moins le stade de l'infection auquel on se trouve. Cependant Desmonts a pu montrer qu'en sensibilisant la réaction de fixation du complément par des techniques simples, on arrive à obtenir deux courbes absolument superposables tant pour la fixation du complément que pour le test de Lyse.

Parmi les autres techniques sérologiques utilisées, signalons l'hémagglutination selon la technique de Jacobs. C'est l'application au cas de la toxoplasmose de la technique de Middlebrook-Dubos, utilisée en tuberculose. Il s'agit de mettre en présence d'un sérum inconnu, à des hématies tannées sensibilisées par un antigène toxoplasmique, du type de celui utilisé en fixation du complément. En présence d'un sérum positif, il y a agglutination des hématies qui donnent dans le fond du tube à hémolyse une image caractéristique, alors qu'en présence d'un sérum négatif, n'agissant pas, les hématies sédimentent sans autre phénomène. On peut évidemment pratiquer la réaction de façon quantitative avec des dilutions du sérum. Cette méthode est assez peu sensible et dans certains cas, au

moins, d'une spécificité douteuse.

Parmi les autres méthodes le plus souvent citées, par les auteurs, signalons pour mémoire le test de neutralisation au lapin et beaucoup plus souvent l'intradermo réaction à la toxoplasmine. La toxoplasmine est préparée à partir d'antigène : toxoplasmes d'une ascite de souris, congelés, décongelés, broyés et réduits en une suspension très fine ne contenant plus de toxoplasmes intacts ou vivants. Cette toxoplasmine est diluée dans des conditions définies dans du sérum physiologique et inoculée par voie intradermique. Les auteurs précisent rarement l'origine de la toxoplasmine utilisée, la quantité inoculée et l'existence d'un témoin de la réaction - inoculation de sérum physiologique ou d'antigène de souris - ; d'autre part, les critères de positivité retenus devraient être précisés - rougeur, diamètre de la papule formée, temps au bout duquel la lecture est faite ... - Quand on connaît l'existence de réactions tardives et précoces et les variations de l'intentisé de la réaction au point d'inoculation, on comprend aisément qu'il soit difficile, voire impossible de comparer des résultats obtenus par cette méthode si on n'est pas en possession des renseignements cités précédemment. Par ailleurs, cette méthode purement qualitative, ne révèle pas les taux les plus bas décelés en test de Lyse qui correspondent selon les auteurs, soit à un taux résiduel, soit à une infection chronique.

Les enfants de moins de 2 ans ne peuvent pas être testés valablement par cette méthode comme l'avait signalé Thalammer.

En ce qui concerne les méthodes d'examen on doit évidemment regretter qu'une standardisation des méthodes et de leur interprétation n'ait pas encore pu être réalisée comme cela est fait dans d'autres domaines - antistreptolysines par exemple - On doit également regretter que la plupart du temps les auteurs signalent des cas positifs sans préciser les critères retenus.

b) Quant aux inoculations à l'animal, le plus souvent la souris blanche, les critères des cas positifs obtenus ne sont pas non plus toujours précisés. A côté des cas où une souche a été sortie et conservée, on signale quelques examens histologiques grâce auxquels le parasite a été identifié, parfois il ne s'agit plus que d'un élément ressemblant au parasite ou même de simples "débris nucléaires". Dans d'autres cas, on observe chez des souris primo-inoculées et sacrifiées au bout d'un temps très variable - de 8 jours à 2 mois - le broyat de cerveau pour y détecter des pseudokystes. Cette recherche est possible mais longue et délicate ; lorsque des auteurs ont un pourcentage de résultats positifs très élevés dans ce domaine on est en droit de mettre en doute la valeur de la détermination ce que Thalammer n'a pas manqué de faire. Certains auteurs - Langer - ont eu l'honnêteté de reconnaître après coup la difficulté de certaines interprétations et les risques de confusion entre des grains de pollen et des kystes de toxoplasme dans certains cas - communication orale de Desmonts.

Une autre source de difficultés, dans l'étude bibliographique, est la disparité des types d'enquêtes menées. Certains auteurs font des enquêtes systématiques chez des femmes enceintes. D'autres sélectionnent le matériel en fonction de critères pathologiques, soit grossesse pathologique : avortement, mort foetale, postnatale précoce ou plus tardive jusqu'à l'âge d' un an pour certains auteurs, soit épisode pathologique pouvant être rapporté à une infection toxoplasmique acquise pendant la grossesse. Etant donné le polymorphisme des signes de la toxoplasmose acquise, le champ d'investigation est vaste.

D'autres auteurs tiennent compte des preuves dites thérapeutiques sur un matériel préselectionné soi - disant suspect de toxoplasmose. Mais les critères retenus n'emportent pas toujours l'adhésion.

Malgré ces difficultés de fait très nombreuses, nous allons essayer de comparer les résultats que nous avons obtenus à quelques-uns des

travaux auxquels nous nous sommes référés.

Pour la clarté de l'exposé, nous étudierons tour à tour les enquêtes menées chez des femmes enceintes non sélectionnées, chez des femmes ayant présenté une pathologie de la grossesse caractérisée et celles qui tentent une comparaison entre un groupe non sélectionné et un groupe pathologique. Nous retiendrons sept enquêtes chez des femmes enceintes, onze en cas de pathologie de la grossesse, et 10 comparaisons. Une mention spéciale sera faite des travaux dans lesquels des inoculations à l'animal ont été pratiquées soit de façon isolée, soit aux cours des enquêtes précitées.

a) Enquêtes concernant des femmes enceintes non sélectionnées. Isbruch, en 1960, en Allemagne, utilisant les tests de fixation du complément et de Sabin Feldman, sans préciser les critères de positivité retenus, observe chez 37 femmes gravides positives, la naissance de 30 enfants vivants, sains, à réactions plus ou moins positives et 7 cas d'avortements ou de mortinatalités dont 5 relèvent d'une étiologie précisée comme non toxoplasmique ; dans deux cas, l'enfant ne présente pas de signes évidents de toxoplasmose.

Kusainova et coll., en 1963, en Russie, utilisent la fixation du complément chez 124 femmes enceintes : 48 sont positives, 34 ayant des antécédents de pathologie de grossesse. Il observe 18 accouchements normaux, 12 prématurations, 2 césariennes, 3 mortinatalités, 2 malformations du système nerveux.

Fuchs et coll., en Tchécoslovaquie, en 1964, font l'intradermo réaction à la toxoplasmine chez 1331 femmes : 903 sont négatives et 408 positives. Ils trouvent une différence significative dans les sous-groupes antécédents pathologiques ou non, grossesses physiologiques ou pathologiques, naissances spontanées ou césariennes, nouveau-nés normaux et pathologiques - prématurés, mort-nés, malformés - pour les cas positifs et négatifs. Ils

étendent donc l'étiologie de la toxoplasmose à la pathologie de la grossesse et aux anomalies de développement foetal.

Desmonts à Paris, en 1965, pratique le test de Lyse et la réaction de fixation du complément, chez 15 000 femmes enceintes. Il trouve un taux résiduel à 1/5 + chez 84 % d'entre elles. 8 pour 1 000 ont contracté une toxoplasmose sérologiquement démontrée pendant la grossesse. Il suit les 24 enfants nés de mères à toxoplasmose acquise pendant la grossesse. 12 étaient indemnes, 9 ont fait une toxoplasmose latente à manifestations uniquement sérologiques ; chez l'un d'entre eux, on a vu apparaître une choriorétinite entre le troisième et le septième mois ; deux sont morts sans qu'on ait pu faire une autopsie et pratiquer une inoculation à l'animal ce qui est évidemment le grand regret des auteurs de ce travail considérable. Depuis cette date, d'autres enfants nés dans ces conditions ont été observés et l'auteur note 57 % d'enfants indemnes, 27 % d'infections sérologiques, asymptomatiques, 6 % de toxoplasmose congénitale de gravité variable et 8 % de morts néonatales - communication personnelle de Desmonts.

Körting, en Allemagne, en 1966, expertise 2 212 sérums en test de Sabin Feldman et fixation du complément. Il trouve une suspicion de toxoplasmose dans 8,5 % des cas et simplement dans 4,7 % des cas en retenant le taux de 1 256 en Sabin Feldman et 1/10 en fixation du complément.

Kraübig et coll., en 1966 à Göttingen, observent 44 % de résultats positifs - critères non précisés - chez 3 122 femmes par la technique de Sabin Feldman et la fixation du complément. 17 de ces femmes donnent naissance à un enfant atteint de toxoplasmose, 14 fois latentes - sérologiques - et 3 fois avec des manifestations cliniques.

Ruiz et coll., en 1966 à Costa Rica, examinent 100 couples mère-enfant à la naissance. Ils trouvent 60 % de cas positifs chez la mère et

observent le transfert passif d'anticorps à l'enfant dans 39 % des cas - taux de 1/16 à 1/16.348.

b) Enquêtes correspondant à des cas de pathologie de grossesse sélectionnés. Westphal et coll., en 1950, dans la région de Hambourg, observent 13 femmes ayant eu des mortinatalités non expliquées. Par le test de Sabin Feldman ils trouvent 3 résultats négatifs, 9 positifs de 1/50 à 1/400, 1 douteux. Ils concluent avec prudence à une toxoplasmose possible puisqu'aucune autre étiologie n'avait pu être déterminée.

Sulak, en 1955, présente les résultats d'un travail sérologique fait par Westphal à partir de sérums prélevés par lui à Ankara. Chez 30 femmes à grossesse pathologique et supposées atteintes de toxoplasmose, il trouve 17 avortements répétés dont 45 % sont positifs et 30 % négatifs, 9 mort-nés, dont 60 % sont positifs et 4 malformés - 3 positifs et 1 négatif. Deux femmes ayant eu des avortements répétés, présentant une fixation du complément positive et traitées lors de leur dernière grossesse mettent au monde des enfants normaux.

Prawecka et coll., à Varsovie, en 1958, font le test de fixation du complément et l'intradermo réaction à la toxoplasmine. Ils examinent 121 femmes dont 102 ont présenté des phénomènes pathologiques pendant la grossesse. 19 ont des réactions plus ou moins positives aux deux tests et sont traitées. Cinq enfants normaux sont déjà nés quand l'article paraît, les autres femmes n'ayant pas encore accouché. L'auteur préconise un traitement de la toxoplasmose lorsque la fixation du complément est positive chez une femme à anamnèse obstétricale et quand il n'y a pas d'autre étiologie connue.

Kovaleva et coll., en 1958, en Russie, étudient en fixation du complément et intradermo-réaction à la toxoplasmine 350 femmes avec pathologie de la grossesse. 14 % sont positives en fixation du complément et 42 % en intradermo-réaction. Un traitement préventif est institué dans

12 cas et 11 enfants sains naissent.

Skulj et coll., à Zagreb, en 1960, font les réactions de Sabin Feldman et de fixation du complément dans un cas de prématuré mort-né hydrocéphale. Le test de Sabin Feldman est positif à 1/50, négatif à 1/250. La fixation du complément est négative. L'examen histologique aurait montré dans le cerveau des lésions typiques de toxoplasmose. Cependant, les auteurs ne précisent pas s'il s'agit de l'observation de toxoplasmes ou de kystes.

Zakharchuk, en Russie, en 1961, teste en fixation du complément 475 femmes ayant eu une pathologie de grossesse. 91 sont positives. 22, à toxoplasmose latente, sont traitées avec succès.

Cech et Jirovec, en Tchécoslovaquie, en 1961, étudient par l'intradermo-réaction à la toxoplasmine, 379 femmes ayant eu une grossesse pathologique. Ils notent comme critère de positivité un premier stade positif caractérisé par de la fièvre et de la fatigue et un second stade très positif caractérisé par des vésicules confluentes persistant pendant 72 heures au moins. Ils observent 233 résultats positifs, 115 femmes sont testées après leur grossesse. Sur les 118 femmes à intradermo-réaction positive pendant la grossesse, 80 sont traitées ; les naissances sont normales sauf dans un cas qui peut être rapporté à un traumatisme obstétrical. Chez les 38 femmes non traitées, on note 15 cas de calcifications intracraniennes chez l'enfant. Les auteurs ajoutent également l'observation de 18 cas d'embryopathie pour l'ensemble des femmes observées. Il existe par ailleurs une différence significative entre les femmes à pathologie de grossesse et un groupe de mères normales dont on ne connaît pas les données.

Dans une autre enquête, l'auteur constate que chez 50 femmes ayant eu des avortements et des mortinatalités répétées, un traitement

institué ferait tomber la mortalité périnatale de 96 à 16 % des cas. Ces résultats optimistes sont mis en doute par Thalammer.

Langenbach, en Allemagne, en 1962, étudie 23 femmes ayant eu au moins une grossesse pathologique. La réaction de Sabin Feldman est positive de 1/64 à 1/4000. Traitées, ces femmes donnent naissance à des enfants sains dans 91,3 % des cas. Parmi les cas rapportés, l'un concerne une femme ayant déjà présenté 4 avortements. Lors du dernier accident de grossesse, son test de Sabin Feldman était positif à 1/64. Il monte à 1/4000 au moment du 5° avortement puis il reste au 1/1000 lors de 5 nouveaux avortements. L'auteur pense à une toxoplasmose latente réactivée. Cependant, l'absence de réactions sérologiques antérieures au cinquième avortement ne permet pas de confirmer avec certitude cette interprétation. Le premier taux observé n'était-il pas simplement un taux de début d'infection ? D'autre part, aucun isolement n'a été fait des foetus successifs.

Novitskaya, en Russie, en 1963, observe 92 femmes ayant eu des avortements répétés, et pratique le test de fixation du complément et l'intradermo-réaction à la toxoplasmine. 43 femmes sont positives sans qu'on en précise les critères. 26 sont traitées, toutes donnent naissance à des enfants sains.

Pap et coll., en Russie, en 1964, font 171 fixations du complément chez des femmes ayant eu une pathologie de grossesse ; 94 ont eu un avortement spontané et 11 % d'entre elles sont positives, 20 % faiblement positives en fixation du complément. 77 ont présenté des hémorragies importantes dans les premiers mois de la grossesse ; 17 % sont positives et 22 % faiblement positives. Dans 3 cas d'avortement, avec fixation du complément de titre élevé, on aurait observé dans le placenta des anomalies de vascularisation et des pseudokystes.

Langer et coll., à Giessen en 1964, traitent 71 femmes ayant eu antérieurement des signes de grossesse pathologique. 60 enfants normaux

sont nés depuis le traitement.

c) Enquêtes comportant une comparaison entre des femmes ayant eu une grossesse pathologique et un groupe de femmes enceintes normales

Holmdahl, en Norvège, en 1949, par un test de neutralisation au lapin selon Sabin observe 244 femmes ayant eu des grossesses normales et 356 cas de grossesses pathologiques sans déceler de différence significative entre les deux groupes. Il fait l'examen histologique de 158 placentas et 59 ovules sans déceler de lésions spécifiques.

Pigeaud et coll., en 1953, font des intradermo-réactions chez 379 femmes dans une maternité de Lyon. 233 d'entre elles sont positives, 115 après une grossesse pathologique, 118 au cours d'une grossesse jusque là normale. Les auteurs étendent à la pathologie de la grossesse la notion de toxoplasmose latente chez la mère.

Pytel et coll., à Varsovie, en 1958, pratiquent la fixation du complément, l'intradermo-réaction et parfois l'inoculation à l'animal. Ils comparent un groupe témoin de 50 femmes saines et un groupe pathologique comprenant 30 mortinatalités, la moitié avec des malformations du système nerveux et 20 avortements habituels. Ils détectent 5 fixations du complément positives et 4 cas douteux. Comme dans aucun cas ils ne purent isoler le toxoplasme, les auteurs jugent difficile de ne se baser que sur les réactions sérologiques et allergiques pour déterminer l'étiologie des anomalies du foetus ou des avortements habituels. Ils pensent que ce problème mérite de plus amples investigations sur un matériel plus important.

Robertson, en 1960, en Angleterre, étudie dans une région où les avortements sont très nombreux - Nord du Lincolshire - un groupe témoin et un groupe de femmes ayant eu des mort-nés avec un gros pourcentage d'hydrocéphalie. Cette étude est faite 1 à 4 ans après l'accident par le test de Sabin Feldman qui est considéré comme significatif pour un taux supérieur

ou égal à 1/32 +. L'auteur trouve une différence significative entre les deux groupes - après critique statistique par le test de chi^2 - parmi les mères d'enfants mort-nés, il trouve 10 toxoplasmoses vraisemblables et 3 certaines pour un taux de 1/32 à 1/600 +. Dans le groupe témoin, les taux sont plus bas. On note cependant une sérologie élevée à 1/8000 + que l'auteur attribue à une infection en cours. Les taux relativement bas, trouvés dans le groupe pathologique, s'expliquent par l'examen tardif. L'auteur conclut à l'importance de la toxoplasmose dans l'étiologie des mortinatalités observées.

Corso et coll. à Rome, en 1961, pratiquent la déviation du complément chez 294 femmes : 152 normales et 142 avec pathologie de la grossesse. 18 % du total atteignent le taux de 1/4 en fixation du complément et seulement 7,8 % le taux de 1/8. Dans les cas positifs en fixation du complément, ils pratiquent une réaction de Sabin Feldman de contrôle et obtiennent des taux de 1/50 + à 1/4000 +. Dans 4 cas, de grossesses normales, et dans 5 cas de pathologie, de la grossesse, ils observent des taux supérieur ou égal à 1/1000 ; 3 avortements atteignent les taux de 1/256 + en fixation du complément et de 1/2000 + et 1/4000 + en Dye test ce qui semble confirmer pour l'auteur le rôle joué par la toxoplasmose dans le déterminisme de l'avortement.

Vorherr et coll., à Francfort, en 1963, utilisent la fixation du complément et le test de Sabin Feldman qu'ils considèrent significatif au taux de 1/64. Ils étudient d'une part 88 femmes enceintes à la consultation prénatale du troisième mois. 69 % sont positives en Dye test et 19 % en fixation du complément. D'autre part, 42 femmes avec une pathologie de la grossesse - avortement ou mortinatalité - sont positives en Dye test dans 76 % des cas et en fixation du complément dans 24 % des cas. Il n'apparaît pas de différence significative entre les deux groupes. Les taux au 1/1000 atteignent 4,8 % des cas ; les auteurs contrairement à la majorité des auteurs de langue allemande, s'opposent à un traitement prophylactique systématique chez les femmes enceintes et surtout à l'interruption de

grossesse en cas de toxoplasmose chez la mère.

Remington et coll., à Pablo Alto, en Californie, en 1964, par la technique de l'hémagglutination, examinent 113 femmes à pathologie de grossesse et 442 femmes normales. Chez les femmes normales, ils observent 27 % de réactions positives, sans préciser le taux et chez les femmes à pathologie de grossesse, 29 % de positives, c'est-à-dire 34 cas dont 18 avortements avec 3 isolements de toxoplasme.

Czeizel et coll., en 1965 en Hongrie, étudient en test de Sabin Feldman et réaction de Lyse selon Frenkel, 200 femmes normales, 100 femmes ayant présenté un accouchement prématuré, et 200, un avortement spontané. Ils détectent 8 cas d'infections acquises pendant la grossesse qui aboutissent à 2 avortements et à 2 prématurations, l'un des prématurés ayant un retard psychomoteur.

Caroollo et coll., en Sicile, en 1964, pratiquent l'intradermo-réaction et le test de Sabin Feldman chez 200 femmes ayant eu une grossesse pathologique et chez des femmes ayant accouché normalement. L'intradermo-réaction est positive dans 56 % des cas pathologiques et le test de Sabin Feldman dans 65 % des cas - 133 cas -. Parmi eux, on signale 12 mortinatalités dont un hydrocéphale positif au titre de 1/4000 et deux anencéphales à taux également élevés. Chez les femmes à terme normal, le test de Sabin Feldman serait positif dans 15 % des cas, le taux positif retenu n'étant pas précisé.

Carol et coll., en 1966, en Allemagne, étudient 878 femmes enceintes au quatrième, cinquième mois de la grossesse, en fixation du complément, intradermo-réaction et test de Lyse de Sabin Feldman. Ils observent que 8,6 % des femmes ont un taux supérieur ou égal à 1/256. 243 femmes positives sont suivies après la grossesse et on observe une élévation du taux des anticorps, en Dye test dans 15 % des cas, en fixation du complément dans 16 % des cas. Chez 88 femmes suspectes de toxoplasmose,

on note 2 avortements, 2 mortinatalités, 5 morts postnatales sans signes de toxoplasmose et 63 enfants vivants.

d) Nous devons mentionner les cas dans lesquels ont été pratiqué des inoculations.

La première observation que nous ayons trouvés, est celle de Giroud, en 1947, qui isole des produits d'avortements recueillis en Oubanghi et inoculés à la rate, une souche de toxoplasme nommée B 12.

Rémington et coll., en 1964, isolent trois souches de toxoplasmes à partir de placentas. Dans un des cas, le Dye test n'atteignait que le taux de 1/256, 9 jours après l'accident de grossesse ainsi que 4 mois plus tard. Ce taux stable, peu élevé en Dye test ainsi que la présence d'une intradermo-réaction positive à 25 millimètres - témoin d'une infection ancienne d'un an au moins pour les auteurs - appuient pour eux l'hypothèse selon laquelle une mère infectée de façon chronique puisse transmettre l'infection au foetus.

Ruiz, en 1966, réalise l'isolement d'une souche de toxoplasme à partir d'un placenta ; il obtient un isolement pour cent placentas inoculés.

Pytel et coll., en 1958, dans leur enquête, n'isolent pas de parasites.

Langer, en 1960, inocule à la souris, placenta, cerveau de foetus, sang menstruel dans 31 cas d'avortements ou de prématurations. Au huitième jour, il fait un passage systématique, cerveau, foie, rate, des souris primo-inoculées. Il obtiendrait 8 cas positifs surtout à partir de sang menstruel. L'auteur ne précise pas ce qu'il appelle cas positifs, s'il s'agit de parasites isolés ou de pseudokystes observés.

Le même auteur, en 1964, obtiendrait 23 inoculations positives sur 70 produits pathologiques de la grossesse pour des réactions de fixation du complément et de Sabin Feldman faibles ou négatives. L'auteur ne précise pas davantage ce qu'il appelle cas positifs. Il conclut que dans ces cas, il y a eu réactivation dans l'endomètre des kystes toxoplasmiques présents.

Au point de vue de l'identification histologique, signalons les travaux de Pap et coll. Ils auraient vu des pseudokystes et des anomalies des vascularisation dans 3 placentas chez des femmes ayant un taux élevé en fixation du complément.

Nous voyons par l'analyse des résultats obtenus par les auteurs cités, combien varient les statistiques données, selon les techniques et la sélection du matériel.

Nous avons discuté précédemment la valeur respective des différents tests. Resterait à fixer un seuil de positivité reconnu par tous comme significatif. Les auteurs sont encore très loin de cette unanimité souhaitable. L'absence de critères reconnus par tous rend difficile, voire impossible, une comparaison valable des résultats des différents auteurs : les résultats obtenus par des techniques différentes sont quelquefois difficiles à comparer ; lorsqu'ils sont obtenus par une même technique, faut-il encore qu'ils soient rapportés à des taux bien précisés.

Toujours est-il que les différentes enquêtes confirment l'extension de la maladie dans une population normale comme nous le savions déjà par ailleurs. De 50 à 85 % des adultes auraient déjà fait une primo-infection toxoplasmique si l'on en croit les résultats du test de Lyse.

La maladie ou l'infection latente toxoplasmique sont-elles plus répandues chez des femmes présentant une pathologie de grossesse que dans une population normale ?

Une première remarque s'impose : la toxoplasmose n'est pas la seule étiologie possible des syndromes d'interruption de grossesse. De plus, elle ne semble pas très fréquente comme cause confirmée de ces interruptions. Dans plusieurs enquêtes, on ne note pas de différence significative entre un groupe de femmes enceintes et un groupe de femmes ayant présenté une pathologie de la grossesse -Holmdal, Vorherr, Pytel, Corso, Czeizel -. Elle apparaît quelquefois, mais uniquement sur un grand nombre d'examens - Robertson et enquêtes personnelles - ce qui signifie que son incidence reste faible. Cependant, même sans qu'apparaissent de différences statistiquement significatives, un certain nombre d'auteurs rapportent des cas qui relèvent certainement de la toxoplasmose quand il y a isolement de la souche et examen sérologique témoin d'une infection aiguë.

La question qui semble la plus débattue entre auteurs est celle de la transmission de l'infection au foetus au stade chronique ou aigu de la maladie.

Certains soutiennent l'hypothèse que la toxoplasmose de l'enfant peut être une conséquence de l'infection chronique de la mère. Leurs arguments s'appuient sur un fait expérimental découvert par Beverley et confirmé depuis. Les souris, au cours d'une toxoplasmose chronique, peuvent transmettre certaines souches du parasite à leurs petits de plusieurs portées successives. La transmission peut aussi se faire d'une génération à l'autre : des femelles porteuses d'une infection congénitale peuvent elles-mêmes transmettre le parasite à leur descendance.

C'est l'hypothèse défendue par Cech et Jirovec pour qui la dissémination de toxoplasmes se fait à partir des pseudokystes localisés

quelque part dans l'organisme maternel ou lors de la première infection. La grossesse entraînant un affaiblissement de la barrière tissu, pseudo-kyste, provoque une parasitémie temporaire qui peut toucher le foetus par des mécanismes allergiques ou toxiques directement ou indirectement.

Langenbach, Langer, Isbruch, Fuchs et coll., Burger P. et Burger J.P., pensent également qu'une infection toxoplasmique latente chez la mère peut être réactivitée lors de la grossesse, provoquant une massive réinfection avec montée des anticorps. Rémington pose le problème et affirme par son enquête la réalité d'une toxoplasmose chronique chez la mère dans un cas d'isolement de toxoplasmes à partir de placenta.

Pour Thalammer, Roth et l'Ecole de Paris - Desmonts, Couvreur, Ben Rachid - au contraire, l'infection de l'enfant ne peut provenir que d'une parasitémie pendant la grossesse. Ils affirment qu'une telle parasitémie ne survient qu'une seule fois au cours de la primo-infection.

Desmonts signale que la généralisation des expériences observées chez l'animal ne peut se faire à l'homme. Les temps de gestation jouent en effet un rôle important : le temps mis par une souris à se développer et à se reproduire est assez bref si on le compare au cycle de la multiplication du parasite. Chez des mammifères à la gestation plus longue, il est normal que la toxoplasmose se transmette différemment. Jacobs a montré que seule l'infection aiguë de la brebis était transmise au foetus. Les observations de Desmonts confirment qu'il en est de même dans l'espèce humaine : sur les 47 infections acquises au cours de la grossesse qu'il a pu suivre, l'infection a été transmise à l'enfant dans au moins 20 cas. Par contre, il n'en n'a été observé aucun parmi les femmes dont l'infection était antérieure à la gestation. L'auteur pense donc que le passage du parasite à l'enfant au cours d'une infection chronique de la mère, si tant est qu'il puisse se produire ne peut être qu'une exception : la contamination survenant au cours de la grossesse est en pratique la condition nécessaire de la toxoplasmose congénitale.

Si l'ensemble des auteurs pense que l'infection se fait par voie diaplacentaire, ils ne sont pas tous d'accord quant à la date de l'infection qui déterminerait l'atteinte du foetus. Pour la plupart des auteurs, le danger se situe dans les deuxième et troisième trimestres de la grossesse - Thalammer, Desmonts, Corso, Kraübig, Robert, Robertson - Pour d'autres - Cech, Jirovec - l'infection foetale dans le premier stade de la grossesse donnerait un avortement, plus tardive elle aboutirait à l'accouchement prématuré d'un foetus mort ou d'un enfant atteint d'une toxoplasmose congénitale classique. Pour Kraübig, si l'infection se fait généralement dans la deuxième moitié de la grossesse, elle serait également possible dans les premiers mois, ce que démontrerait la présence de pseudokystes dans l'utérus et de toxoplasmes dans le matériel de curetage.

Quelle est l'attitude pratique à tenir puisqu'est là le problème de fond ?

Les avis évidemment divergent en fonction des conceptions. Les auteurs axés sur l'importance de la toxoplasmose chronique font à tout coup des traitements d'épreuve qui sont des succès. Comment ne le seraient-ils pas si, comme le pensent d'autres, la transmission ne se fait qu'à la phase aiguë de la maladie ?

D'autres - Kozar, Vorherr et coll., Skulj et coll. préfèrent s'abstenir devant la faible incidence de la toxoplasmose foetale et la toxicité possible de la chimiothérapie chez la femme enceinte.

Les auteurs à l'opinion desquels nous nous rattachons - Ecole de Vienne et Ecole de Paris - qui pensent que la toxoplasmose n'intervient sur le foetus qu'au stade aigu, adoptent une autre attitude thérapeutique. Il ne faut pas traiter à la légère des femmes enceintes ayant un taux non significatif d'anticorps - "toxoplamose chronique" de certains auteurs - Mais il faut surveiller dans la mesure du possible, les femmes à sérologie

négative pendant leur grossesse et instituer un traitement de la mère en cas d'infection toxoplasmique en évitant les substances dont l'inocuité pour le foetus n'est pas certaine. Les enfants nés dans ces conditions doivent être systématiquement traités dès la naissance même s'ils ne présentent aucun signe caractéristique de la maladie à cause des risques d'infection inapparente à la naissance. Un contrôle sérologique est évidemment associé.

C'est dans cette direction de prophylaxie de la grossesse que semblent s'orienter les travaux actuels.

oOo

CONCLUSION

L'étude sérologique par le test de Lyse des toxoplasmes selon Desmonts, variante du Dye test de Sabin Feldman de 432 sérums recueillis chez des femmes ayant présenté un syndrome d'interruption de grossesse : avortement, accouchement prématuré, et mort foetale, associé ou non à des malformations du foetus, a donné les résultats suivants : 1/10 négatif : 32,6 % - 1/10 positif : 42,1 % - 1/250 positif : 17,3 % - 1/1000 et supérieur à 1/1000 : 7,7 %.

La toxoplasmose n'est donc pas responsable de tous les accidents de grossesse.Cependant, la comparaison de ces résultats à ceux obtenus lors d'enquêtes pratiquées d'une part chez des femmes enceintes non sélectionnées et d'autre part chez des étudiants, montre que le taux des femmes n'ayant pas fait leur primo-infection toxoplasmique est plus élevé chez les femmes enceintes non sélectionnées ; les résultats sont comparables chez les étudiants. Par ailleurs, on observe pour les taux positifs significatifs d'une infection récente ou en cours, une fréquence plus élevée dans le groupe des femmes ayant eu une grossesse pathologique.

Les inoculations à la souris blanche de produits pathologiques, placenta, foetus, matériel d'autopsie, a permis d'isoler trois souches de toxoplasmes provenant uniquement du matériel d'autopsie de foetus ou de nourrissons morts peu de temps après la naissance. Rien n'a été sorti des placentas seuls.

Etant donné le pronostic sévère de l'infection maternelle quant à l'évolution de la grossesse et au fruit de la gestation, un bon nombre d'auteurs - Ecole de Paris et Ecole de Vienne - pensent qu'il serait souhaitable d'organiser une prophylaxie systématique de la toxoplasmose chez la femme enceinte, pour dépister l'infection aiguë de la mère, même si son incidence reste faible.

VU
STRASBOURG, le 24 avril 1967

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : J.CALLOT.

VU
STRASBOURG, le 25 avril 1967

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 25 avril 1967

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE
Signé : M.BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

ALTHOFF, H. : Klinisches Bild der Toxoplasmose und Listeriose beim Neugeborenen. Zbl. Gynäk., 2 (1966), p. 1685-1687.

AMBROISE-THOMAS, P. : L'immuno-fluorescence dans le diagnostic direct et indirect des parasitoses : applications à la toxoplasmose 158 pp., Thèse Lyon, 1963.

BEN RACHID, M.S. : Toxoplasmose maternelle et contamination foetale, 47 pp., Thèse Paris, 1963.

BEVERLEY, J.K.A. : Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generations of mice. Nature (London), 138 (1959), p. 1348.

BURGER,P. et BURGER,J.P. : A propos du problème toxoplasmose et grossesse. Gyn. Obst., 63 (1964), p. 613-619.

CAROL, W., KORTING, H.J., IRGANG, E., DANTE, K.H. und KREBS, W. : Die Bedeutung systematischer serologischer Toxoplasmose fahndung in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk., 1 (1966), p. 873-882.

CAROOLLO, F. e FIORINO, S. : Toxoplasmosi e gravidanze. Clin . Ginec. (Catania), 6 (1964), p. 195 et 208.

CECH, J.A., JIROVEC, O. : The importance of latent maternel infection with toxoplasma in obstetrics. Bull. Gynec., 22 (1961), p. 41-90.

CORSO, P., MARTINI, G. e RAFFAELLI, P. : Ricerca di anticorpi antitoxoplasmici in un gruppo di donne in varie condizioni ostetriche. Ost. Ginec., 42 (1961), p. 645-673.

COUVREUR, J. : Toxoplasmose congénitale. Vie Méd., 43 (1962), p.1839-1842.

CZEIZEL, E., BOGNAR, Z., HANCSOK, M., ZOLTAI, N., JANKO, M. und ZOLTAI, L. : Uber die Graviditäts-Toxoplasmose. Hongrie. Orv. Hetil., 105 (1964), p. 1259-1265.

DEDUIT Y. : La notion d'anticorps maternel en toxoplasmose. Strasbourg-Méd. 13 (1962), p. 4.

DEDUIT, Y. : Enquête sérologique sur la toxoplasmose chez les étudiants à Strasbourg. Strasbourg-Méd., 16 (1965), p. 727-733.

DEDUIT, Y., MULLER, D., KELLER, B., GILLET, J.Y., WEBER, F. : Recherche systématique d'une étiologie toxoplasmique dans les syndromes d'interruption de grossesse. Bull. Féd. Gynec. Obst. Franç. (1966), à paraître.

DESMONTS, G. : Etat actuel du problème de la toxoplasmose humaine. Arch. Fr. Pédiat., 11 (1954), p. 57-71.

DESMONTS, G. : Sur la technique de l'épreuve de Lyse des toxoplasmes. Sem. Hôp. Paris, 31 (1955), p. 193.

DESMONTS, G. : Diagnostic sérologique de la toxoplasmose. Path. Biol. 31 (1960), p. 193.

DESMONTS, G. : Epidomologie de la toxoplasmose. Rev. Hyg. Méd. Soc., 10 (1962), p. 201.

DESMONTS, G., COUVREUR, J. et BEN RACHID, M.S. : Le toxoplasme, la mère et l'enfant. Arch. Fr. Pédiat., 22 (1965), p. 1184-1198.

DONTENWILL, W. : Intrauteriner Fruchttod und Toxoplasmose. Geburtsh . und Frauenh., 11 (1951), p. 792-800.

DURAND, C.H., PIGNEY, J.P., LISCIER, J. : A propos du problème toxoplasmose et grossesse. Gaz. Méd. France, 71 (1964), p. 3729-3738.

FAURE, L., FEUVRIER, M., HOUSSET, M. : Un cas de toxoplasmose acquise diagnostiqué au quatrième mois de la grossesse. Rev. Franç. Gynec. et Obst., 60 (1965), p. 569.

FINKE, L. : Geburtshilflische Vorsorge bei Verdacht auf Toxoplasmose. Zbl. Gynäk., 80 (1958), p. 325-330.

FINKE, L. : Toxoplasmose und Gynäkologie. Méd. Klin., 56 (1961), p. 1099-1101.

FRANÇOIS, J. : La toxoplasmose et ses manifestations oculaires, 613 pp., Ed. Masson, Paris, 1963.

FUCHS, V., JIRA, J., BOZDECH, V. und JIROVEC, O. : Vorkommen und Klinische Bedeutung der Positiven Toxoplasmose Teste bei Schwangeren Frauen. Geburtsh. Frauenh., 24 (1964), p. 33-39.

FULTON, J.D. and VOLLER, A. : Evaluation of immunofluorescent and direct agglutination methods for detection of specific toxoplasma antibodies. Brit. Med. J., 2 (1964), p. 1173-1175.

GARIN, J.P. : La toxoplasmose humaine. Monographies médicales et scientifiques, 83, 64 pp., Paris, 1959.

HOLMDAHL, S.C. : Toxoplasmose et gravidité (En suédois). Thèse, Göteborg, 1949.

GIROUD, P., GIROUD, A. et MARTINET, M. : Avortements et morts foetales chez des rates gestantes inoculées avec le toxoplasme gondi. Bull. Soc. Path. Exot., 47 (1957), p. 505-508.

ISBRUCH, F. : Beiträge zum Problem der Toxoplasmose. Soll man beim heutigen Stand der Kenntnisse schwangere Frauen mit positiven Toxoplasmatiten mit Daraprim und Supronal behandeln ? Zbl. Gynäk, 82 (1960), p. 1522-1544.

JACOBS, L., REMINGTON, J.S. and MELTON, M.L. : A survey of meat samples from swine, cattle and sheep for the presence of encysted toxoplasma. J. Parasit., 46 (1960), p. 23-28.

JANKU, J. : Pathogenesa a pathologicka anatomie tak bazveného vrozoného kolobomu zluté skvrny v oku normalne velikém a microphtalmiclém s nalezem parasitu v sitnicy. Casop. lék. cesk., 62 (1923), p. 1021-1143.

JOHNSTON, J.C. : Chronic toxoplasmosis and pregnancy. Obst. and Gyn. survey 21 (1966), p. 446-448.

KORN, R., VERMEIL, C., DEDUIT Y., FOUSSEREAU, S., MILLEFORT, J., HICKEL, M. et OPPERMANN, A. : Sur un cas de toxoplasmose congénitale parasitologiquement confirmé. Strasbourg Méd., 2 (1962), p. 88-91.

KORTING, H.J. : Untersuchungen zu Verbreitung der Toxoplasmose. Med. Klin. 60 (1965), p. 750-753.

KOVALEVA, E.P., KHRENOVA : Toxoplasmosis in obstétric practice (en russe). Akush. Ginek., 39 (1963), p. 48-51.

KOZAR, Z. : W sprawie badan nad rola toksoplazmozy w poloznictwie. Wiad. Parazyt., 6 (1960), p. 399-412.

KRAUBIG, H. und WOLFF, H. : Zur präventiven Behandlung der Konnatalen Toxoplasmose. Zbl. Gynäk., 1 (1966)p.548.

KRAUBIG, H. : Kritische Stellungnahme des Geburtshelfers zur konnatalen Toxoplasmose. Med. Klin., 55 (1960), p. 254.

KUSAINOVA, G.K., SYRGABAEVA, Z.R. : Toxoplasmosis in pregnant women (en russe). Akush. Ginek., 39 (1963), p. 66-68.

LANGENBACH, J., OETTLE, M. : Zum Problem der Toxoplasmose und Listeriose in der Schwangerschaft. Geburtsh. Frauenh., 22 (1962), p. 522-531.

LANGER, H. : Toxoplasma-Infektion während der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk 86 (1964), p. 745.

LANGER, H. : Intrauterine Toxoplasma Infektion. Zbt. Bakt., 192 (1964), p. 302-303.

LANGER, H., GEISSLER, H. : Nachweis von Toxoplasmen bei Aborten und Frühgeburten. Arch. Für Gynäk., 192 (1960), p. 304-307.

LELONG, M. : Sur la prophylaxie de la toxoplasmose du nouveau-né et de la femme enceinte. Péd., 13 (1958), p. 931-932.

LEVADITI, C. : Au sujet de certaines protozooses héréditaires humaines à localisation oculaires et nerveuses. Comptes rendu Société de Biologie, 98 (1928), p. 297.

NOVITSKAYA, L.F. : Data on the efficacy of trating acquired toxoplasmosis in pregnant women in the maternity center (en russe), Akush. Ginek., 39 (1963), p. 64-66.

PAP, A.G., SAMOILOV, A.P. : Toxoplasmosis in hemorrhages during pregnancy and labor (en russe), Pediat. Akush. Ginek., 1 (1962), p. 61-63.

PIGEAUD, M., GARIN, J.P., LAMBERT, R. : Toxoplasmose humaine, enquête épidémiologique dans une maternité lyonnaise, utilisation du test intradermique à la toxoplasmine. Bull. Soc. Path. exot., 46 (1953), p. 488-500.

PRAWECKA, M., DYMOWSKA, Z., KOZLOWSKA, D. : Toksoplamoza w patologii ciazy. Wiad. Parazyt., 4 (1958), p. 417-418.

PYTEL, I., DYMOWSKA, Z., KOZLOWSKA, D. : Wady rozwojowe plodow i poronienia a Toksoplasmoza. Wyad. Parazyt., 4 (1958), p. 419-421.

REMINGTON, J.S., JACOBS, L. and MELTON, M.L. : Congenital transmission of toxoplasmosis from mother animal with acute and chronic infections. J. Infect. Dis., 108 (1961), p. 163.

REMINGTON, J.S. : Toxoplasma and human abortion. Progress in Gynecologia. 4. Ed. Meigs, J. and Sturgis, S.H. Eds. Grune, New York, 1963.

REMINGTON, J.S., NEWELL, J.W., CAVARAUGH, E. : Spontaneous abortion and chronic toxoplasmosis. Report of a case, with isolation of the parasite. Obst. and Gyn., 24 (1964), p. 25-31.

RIPERT, C. : Contribution à l'étude des tests séro-immunologiques de la toxoplasmose, 111 pp., Thèse Bordeaux, 1961.

ROBERT, S., HOYT : Toxoplasmosis - The protean manifestations of the condition and their significance in pregnancy and in newborn infants. Obst. and Gyn., 98 (1963), p. 147-150.

ROBERTSON, J.S. : Excessive perinatal mortality in a small town associated with evidence of toxoplasmosis. Brit. Med. J., 2 (1960), p.91-96.

ROTH, W. : Die Laboratoriumdiagnostik der Toxoplasmose. Bibl. Gynäk. 22 (1961).

RUIZ, A., FLORES, M., KOTCHER, E. : The prevalence of toxoplasma antibodies in Costa Rican postpartum women and their neonates. Am. J. Obst. Gyn., 95 (1966), p. 817-819.

SABIN, A.B. and FELDMAN, H.A. : Persistence of placentally transmitted toxoplasmic antibodies in normal children in relation to the diagnosis of congenital toxoplasmosis. Ped., 4 (1949), p.660-664.

SKULJ, V., STOILJKOVIC, C. : O toksoplazmozi u porodnistvu. Lijecnicki Vjesnik, 82 (1960), p. 501-506.

SULAK, B. : Die Bedeutung der Toxoplasmosis in der Geburtshilfe. Zbl. Gynäk., 77 (1955), p. 1831-1835.

THALHAMMER, O. : Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier. W.Mautrich, Ed. Wien, 1957.

THALHAMMER, O. : Heutige Anschauungen über die angeborene Toxoplasmose und die Infektion der Graviden. Arch. Kinderheilk., 162 (1960), p. 105-114.

VORHERR, H., GUTH, S. : Toxoplasmose und Gravidität. Geburtsh. Frauenh., 23 (1963), p. 390-398.

WERNZ-BRUMBY, E. : Tod, Fehl, Früh, und Missgeburten Rhesusfaktor und Toxoplasmose. Zbl. Gynäk., 75 (1953), p. 1456-1463.

WESTPHAL, A., SCHULTZ, W. : Fruchttod bei Toxoplasmose. Deutsch. Med. Wochen, 75 (1950), p. 1461.

WIPF, J.M. : Contribution à l'étude de la toxoplasmose humaine, 76 pp., Thèse Strasbourg, 1959.

ZAKHARCHUK, S.S. : Data concerned with the recognition and treatment of toxoplasmosis in pregnant women (en russe). Akush. Ginek., 39, (1963), p. 52-57.